



U.PORTO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

Porto, 2017

Impacto do Estado Nutricional no *Outcome* dos Doentes com Cancro Colorretal

Impact of Nutritional Status on Outcome of Patients with Colo-Rectal Cancer

Tipo de documento: Trabalho de Investigação

Máxima Tatiana Sá Silva Mota Lago

Unidade de Nutrição e Dietética do Centro Hospitalar São João, EPE

Orientado por: Doutora Elsa Maria Nunes de Madureira

Coorientado por: Dr.^a Luciana Patrícia de Lima Teixeira

FCNAUP

Resumo

Introdução: O cancro colorretal (CCR) corresponde à quarta neoplasia mais letal no mundo. A principal causa de mortalidade por CCR deve-se à recidiva da doença, embora os mecanismos inerentes à mesma ainda não se encontram totalmente compreendidos. Assim, este estudo coorte retrospectivo tem como objetivo avaliar os parâmetros do estado nutricional associados ao *outcome* dos doentes com CCR.

Métodos: Uma amostra de doentes com CCR (n=122) foi seguida desde o diagnóstico (2012 a 2014), sendo avaliado o curso da doença até Maio de 2017. Durante o período referido recolheram-se dados antropométricos, da ingestão alimentar e parâmetros de inflamação. As curvas de sobrevivência específica de doença (SED) e a de sobrevivência livre de recidiva (SLR) foram calculadas pelo método de *Kaplan-Meier*. E os *Odds Ratio* (OR) foram estimados em modelos ajustados para os diversos fatores clínicos. A confiança foi estabelecida a 95%.

Resultados: Após uma média de 3,2 anos de *follow-up*, 62 (50,8%) dos 122 doentes com CCR recidivaram ou progrediram e 47 (38,5%) vieram a falecer. Não se encontrou associação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a recidiva ou a sobrevivência. Contudo, pode-se observar que a proteína C reativa (PCR), o rácio entre os neutrófilos e os linfócitos (RNL), parâmetros que avaliam a inflamação, e os marcadores tumorais (antigénio carcinoembrionário – CEA e o antigénio tumoral 19.9 – CA 19.9) associaram-se a maior risco de recidiva e de mortalidade. Na análise multivariada verificou-se que o CA 19.9, as carnes vermelhas e o álcool, podem ser considerados fatores de prognóstico independentes da sobrevivência destes doentes.

Conclusão: Os fatores de prognóstico mencionados devem ser tidos em conta na abordagem nutricional e na estratégia terapêutica do doentes com CCR, no seu *follow-up*, contribuindo assim para a melhor qualidade de vida destes.

Palavras-Chaves: Cancro Colorretal (CCR), Estado Nutricional, Fatores de Prognóstico, Recidiva, Sobrevivência

Abstract

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is the fourth most lethal neoplasm in the world. The most common cause of mortality from CRC is due to a local or distance recurrence of the disease, however the mechanisms inherent in it are not fully understood. So, this retrospective cohort study aims to evaluate the nutritional status parameters associated with the outcome of patients with CRC.

Methodology: A sample of CRC patients (n = 122) was followed from diagnosis (2012 to 2014), and the course of the disease was evaluated until May 2017. During this period anthropometric data, food intake and inflammation parameters were collected. Disease-specific survival (SED) and relapse-free survival (SLR) curves were calculated by the Kaplan-Meier method. And Odds Ratio (OR) were estimated in adjusted models for the various clinical factors. Confidence was established at 95%.

Results: Over a mean follow-up of 3.2 years, 62 (50.8%) of the 122 CRC patients either relapsed or progressed and 47 (38.5%) died. There was no association between Body Mass Index (BMI) and recurrence or survival. However, C-reactive protein (CRP), the ratio between neutrophil-to-lymphocyte (RNL), parameters that evaluate inflammation, and tumour markers (carcinoembryonic antigen - CEA and tumor antigen 19.9 - CA 19.9), have been associated with a higher risk of relapse and mortality. In the multivariate analysis it was verified that CA 19.9, red meat and alcohol, can be considered as independent prognostic factors of the survival of these patients.

Conclusions: The prognostic factors identified should be taken into account in the nutritional approach and therapeutic strategy of patients with CRC in their follow-up, which could contribute to improve their quality of life.

KeyWords: Colo-Rectal Cancer (CRC), Nutritional Status, Prognostic Factors, Recurrence, Survival

Lista de Abreviaturas

CA 19.9 – Antígeno Tumoral 19.9

CEA – Antígeno Carcinoembrionário

CCR – Cancro Colorretal

CHSJ – Centro Hospitalar São João

CNO – Consulta de Nutrição Oncologia

FCD – Falecido por Causas relacionadas com a Doença

IMC – Índice de Massa Corporal

mGPS – Índice de Prognóstico de Glasgow Modificado

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – Odds Ratio

PCR – Proteína C Reativa

QT – Quimioterapia

RNL – Rácio entre os Neutrófilos e os Linfócitos

RT – Radioterapia

SED – Sobrevida Específica da Doença

SLR - Sobrevida Livre de Recidiva

VSD - Vivo sem Evidência de Doença

VCD – Vivo com Evidência de Doença

Índice

Resumo	i
Abstract	iii
Lista de Abreviaturas.....	v
1. Introdução	1
2. Objetivo.....	3
3. Material e Métodos	3
3.1 Participantes	4
3.2 Recolha de Dados.....	4
3.3 Análise Estatística	6
4. Resultados.....	7
5. Discussão	9
6. Considerações Finais	15
Agradecimentos	17
Referências Bibliográficas	18
Anexos	28

1. Introdução

Atualmente, com o emergir da geração da carcinogénese, o cancro é a doença do presente e do futuro⁽¹⁾, constituindo um problema de saúde pública⁽²⁾ e representando a segunda principal causa de morte em todo o mundo⁽³⁾. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o cancro compreende um largo grupo de doenças heterogéneas, que pode afetar qualquer parte do organismo, resultando do crescimento e proliferação descontrolado de células, com capacidade de invadirem tecidos circundantes e de metastizarem para outros locais distantes, causado pela interação entre a alimentação, a genética e o ambiente^(3, 4). De acordo com a literatura, a maioria das mortes por esta patologia podem ser prevenidas, devido aos exames de rastreio, que permitem o diagnóstico em estadios precoces, sendo ainda necessário modificar ou evitar comportamentos de alto risco, como o tabagismo, a alimentação desequilibrada e o sedentarismo⁽³⁾.

Neste contexto, o cancro colorretal (CCR) é classificado como a quarta causa de morte por cancro no mundo⁽⁵⁾, sendo a terceira neoplasia mais comum nos homens e a segunda nas mulheres^(5, 6). Cerca de 55% de todos estes casos ocorrem em regiões economicamente desenvolvidas^(6, 7), o que se encontra amplamente relacionado com o tipo de dieta adotada nestes locais, a dieta ocidental, e as modificações dos estilos de vida⁽⁸⁾. Em Portugal, o paradigma é diferente, pois o CCR foi considerado o tipo de cancro que provocou mais mortes em ambos os sexos (15,7%) e o mais incidente (14,5%)^(1, 9). Apesar dos avanços nos métodos de rastreio, diagnóstico e das novas terapêuticas, a incidência está a aumentar⁽¹⁰⁾, em especial em idades mais jovens (≤ 50 anos)⁽¹¹⁾, embora ambos os sexos estejam em maior risco em idades ≥ 70 anos ⁽¹²⁾. De salientar que a taxa de mortalidade associada ao CCR está progressivamente a diminuir⁽¹³⁾.

Assim, o CCR representa um conjunto de neoplasias malignas, que podem estar localizada no cego, apêndice, cólon (ascendente, ângulo hepático, transverso, ângulo esplênico, descendente), sigmoide, na transição reto-sigmoideia, reto e canal anal⁽¹⁴⁾. Histologicamente, a maioria destas neoplasias são adenocarcinomas⁽¹⁵⁾, podendo estar maioritariamente divididos em mucinoso (10-15%), em células de anel de sinete (1%) e sem outra especificação, onde os dois primeiros estão relacionado com um pior prognóstico de sobrevivência e a maior risco de recidiva da doença⁽¹⁶⁾. A patogénese do CCR é heterogénea e multifatorial, geralmente inicia-se por um pólipó sem malignidade, que se transforma em pólipos adenomatosos com áreas displásicas, que podem invadir a parede do cólon ou do reto e progredir localmente através de disseminação linfática ou venosa⁽¹⁷⁾. O que induz uma variada sintomatologia, que não é exclusiva do CCR, como hematoquezia/melena/retorrágia, dor abdominal e distúrbios gastrointestinais (obstipação ou diarreia alternados)⁽¹⁵⁾.

Face aos fatores de risco implícitos na génese do CCR, para além dos não modificáveis (como a idade, o sexo, história familiar de CCR e a doença inflamatória intestinal), outros há modificáveis, identificados como potenciadores do risco desta patologia, tais como o tabagismo, o consumo excessivo de bebidas alcoólicas, o elevado consumo de carne vermelha e processada, a diabetes e a obesidade (Tabela 1)^(5, 8, 12). A prevenção do CCR passa pela prática de atividade física moderada (1h/semana)^(18, 19) e da adoção de uma dieta enriquecida em hortofrutícolas, cereais, produtos lácteos e peixe (Tabela 1)^(5, 8, 12), como a dieta Mediterrânea^(17, 18).

Concomitantemente ao cancro, uma das doenças mais prevalentes nos países desenvolvidos é a obesidade, caracterizada pela acumulação anormal e excessiva

de gordura com risco para a saúde^(3, 5, 10). Dados ecológicos demonstram que altas taxas de CCR ocorrem em países com alta prevalência de obesidade⁽⁵⁾. Logo, a obesidade causada pelo excesso de massa gorda, particularmente na zona visceral, predispõe o desenvolvimento de CCR através da via inflamatória, metabólica e hormonal⁽²⁰⁾. Esta comorbilidade induz, então, um "distúrbio" metabólico, que se traduz numa inflamação sistémica, onde os níveis de leptina, espécies reativas de oxigénio (ROS), ácidos-gordos livres (AGL), insulina e IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor 1*) se encontram aumentados e os de adiponectina diminuídos, promovendo a resistência à insulina e estimulando fatores de crescimento pró-tumorais (VEGF) e citocinas inflamatórias que promovem a angiogénese - o perfeito "cocktail" - para o desenvolvimento tumoral^(10, 21-24) (Figura 1). Assim, a obesidade pode, também, apresentar um papel preponderante na recorrência e sobrevivência dos doentes com CCR⁽²⁰⁾, contudo este mecanismo ainda não se encontra bem explicado e fundamentado. De facto a doença metastática é a maior responsável pelas mortes por esta neoplasia⁽¹⁰⁾. Por este motivo, a associação entre estado nutricional, a recidiva e a sobrevivência no CCR, é uma área de investigação promissora.

2. Objetivo

Avaliar os parâmetros do estado nutricional associados à recidiva da doença e à sobrevivência de doentes com CCR.

3. Material e Métodos

Realizou-se um estudo de coorte retrospectivo, na Consulta de Nutrição Oncologia (CNO) do Serviço de Oncologia Médica (SOM) do Centro Hospitalar do São João (CHSJ), EPE; durante o período de Abril de 2012 a Maio de 2017.

3.1 Participantes

A amostra inclui todos os indivíduos com diagnóstico oncológico de *novo* de CCR, histologicamente confirmado^(14, 25), que iniciaram tratamentos de quimioterapia (QT) ou radioterapia (RT), no período de Abril de 2012 a Janeiro de 2014. Foram ainda considerados elegíveis para o estudo, todos os doentes com idade superior a 18 anos, com capacidade de entender e responder ao questionário realizado e que tivessem assinado o consentimento informado¹. Os critérios de exclusão englobaram a presença de infeção, de doença inflamatória e de doença renal ou hepática⁽²⁶⁾.

3.2 Recolha de Dados

Na recolha de dados do estudo foi utilizado um questionário padronizado. As variáveis sociodemográficas recolhidas para análise incluíram: idade; sexo; situação profissional; grau de escolaridade; estado civil e agregado familiar. Os dados clínicos abrangeram: localização do tumor, tipo histológico; grupos de prognóstico^(25, 27, 28), tipo de tratamento e a história clínica. Os parâmetros analíticos englobaram: níveis séricos de hemoglobina (g/L), antigénio carcinoembrionário (CEA) (ng/mL), antigénio tumoral 19.9 (CA 19.9) (U/mL), rácio entre os neutrófilos e os linfócitos (RNL) (%), albumina (g/L) e proteína C reativa (PCR) (g/L), o que permitiu a determinação do Índice de Prognóstico de Glasgow modificado (mGPS)⁽²⁹⁾. Os dados antropométricos incluíram: peso na 1ª avaliação (kg) e estatura (cm) (determinados de acordo com a metodologia reconhecida internacionalmente)⁽³⁰⁾; com posterior cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e classificação segundo a OMS⁽³⁾; peso reportado no mês prévio à avaliação; peso 1 mês após o início dos tratamentos; e o cálculo da variação do peso (entre o peso reportado no mês anterior à avaliação e o peso na avaliação, e ainda com o peso

¹ Constituindo, assim, uma subamostra inserida numa tese de doutoramento, intitulada de "Avaliação da Ingestão Nutricional, Inflamação e Estado Nutricional em Doentes Oncológicos" da autoria de Doutora Elsa Madureira; previamente aprovada pela Comissão de Ética do CHSJ

1 mês após o início dos tratamentos). A análise dos estilos de vida inclui prática de atividade física regular (considerada como a realização de qualquer tipo de atividade com duração ≥ 30 min/dia, distribuída por 4 categorias); hábitos alcoólicos (caracterizados segundo as recomendações americanas)⁽³¹⁾ e hábitos tabágicos (divididos em 3 categorias). Foi ainda aplicado um questionário de frequência alimentar (QFA) de autopreenchimento, tendo sido selecionados apenas os grupos de alimentos com impacto no CCR, segundo a evidência atual^(18, 32). Para a avaliação do estado nutricional foram considerados os parâmetros: antropométricos, de inflamação e a avaliação da ingestão alimentar. Posteriormente, até Maio de 2017, procedeu-se à recolha da informação clínica relativa à ocorrência de recidiva/progressão da doença ou o óbito (através dos registos médicos). A primeira foi definida como o reaparecimento da doença, no mesmo local ou à distância, com resposta completa após os tratamentos instituídos, confirmada por exames complementares (sem evidência de doença loco-regional ou a distância). Já a progressão foi caracterizada pelo aumento dimensional e/ou numérico do tumor/lesões secundárias. A data do último tratamento, da recidiva, da última consulta médica e do óbito foram obtidas através dos registos clínicos do hospital também até Maio de 2017. O tempo até à recidiva foi calculado como a diferença entre a data de recidiva e a data do último tratamento (meses)² para determinação da curva de sobrevivência livre de recidiva (SLR); já o tempo de *follow-up* foi calculado através da diferença entre a data da última consulta médica e a data de diagnóstico (meses)³, para a curva de sobrevivência específica da doença (SED).

² Para doentes que recidivaram, nos doentes que não recidivaram fez-se a diferença entre a data de recidiva e a data da última consulta médica

³ Para doentes vivos, nos doentes que faleceram fez-se a diferença entre a data do óbito e a data do diagnóstico

A amostra em estudo foi dividida em três grupos, de acordo com a situação clínica dos doentes, desde o diagnóstico até 3 anos após o mesmo (VSD – Vivo sem Evidência de Doença; VCD – Vivo com Evidência de Doença; FCD – Falecido por Causas Relacionadas com a Doença).

3.3 Análise Estatística

A normalidade foi testada usando os coeficientes de simetria e de achatamento, uma vez que o $n > 100$. Para a caracterização da amostra utilizou-se a estatística descritiva. Estes resultados foram apresentados através da média \pm desvio-padrão (d.p.) para as variáveis cardinais com distribuição normal. Nas variáveis cardinais com distribuição não normal recorreu-se a mediana e aos percentis 25 e 75. Nas variáveis ordinais e nominais recorreu-se a frequências absolutas e relativas. As comparações entre as diversas variáveis foram feitas, tendo em conta os três grupos em estudo (VSD, VCD, FCD), usando para tal diferentes testes estatísticos paramétricos e não paramétricos como *Teste Qui-Quadrado*, *Teste de Fisher*, *ANOVA* e *Kruskal-Wallis*, conforme o apropriado. As curvas SLR⁴ e SED foram calculadas através do método de *Kaplan-Meier (censored)*, usando como datas de referência as mencionadas, e como teste para identificar diferenças significativas o *log-rank test*. Paralelamente, os aspetos clinico-patológicos associados ao SED e SLR foram testados por uma análise univariada e multivariada, segundo uma regressão logística binária, usada para identificar fatores de prognóstico e preditores do *outcome* da recidiva e da sobrevivência. A confiança foi estabelecida a 95%, onde o nível de significância assumido foi de $p < 0,050$. Toda a análise estatística foi realizada usando o programa IBM SPSS *Statistics*® *Version 23* para *Windows*®.

⁴ Nestas curvas apenas se incluiu os doentes que recidivaram e os que não recidivaram, tendo sido excluídos doentes que apenas apresentaram progressão da doença.

4. Resultados

Neste estudo foram incluídos 122 doentes diagnosticados com CCR. Destes, 81 diagnosticados com cancro do cólon (64,4%) e 41 com cancro do reto (33,6%). O tempo de *follow-up* médio do estudo foi de 38,1 meses (aproximadamente, 3,2 anos). Do total da amostra, ao longo do período de *follow-up*, 62 doentes desenvolveram recidiva local ou à distância e/ou apresentaram progressão da doença (50,8%) – Tabela 2. A mediana de tempo até à recidiva foi de 3,4 meses. Constatando-se ainda que 47 doentes faleceram (38,5%) – Tabela 2.

Os aspetos sociodemográficos da amostra encontram-se na Tabela 2. A idade média da amostra foi de 62 anos ($\pm 11,7$ anos), sendo a maioria do sexo masculino (62,3%). Não foram observadas diferenças significativas quanto à idade e sexo entre os diferentes grupos. Os dados clinico-patológicos estão sumarizados na Tabela 3. Verificou-se que no estadio mais avançado da doença (IV) há uma maior percentagem de óbitos (77,2%). A maioria dos doentes foram submetidos a cirurgia, que se revelou fator de melhor prognóstico no VSD e VCD. Relativamente ao intuito dos tratamentos antineoplásicos, a palição está associada a pior *outcome* da doença (FCD), enquanto o tratamento adjuvante relaciona-se com doentes com melhor prognóstico. Através da análise da Tabela 4, o IMC médio desta amostra foi de 26,3 kg/m² ($\pm 4,4$ kg/m²), o que corresponde a excesso de peso. Quanto ao IMC e as classes de IMC não foram encontradas diferenças significativas entres os diferentes grupos. Nas alterações de peso avaliadas foi tido em conta o efeito da doença, do tratamento e da intervenção nutricional, encontrando-se significado estatístico entre os grupos. O peso reportado pelos doentes, referente a 1 mês antes da avaliação, apresentava um valor médio de 69,8 kg ($\pm 12,7$ kg), similar ao peso na avaliação (69,2 kg $\pm 12,6$ kg); no entanto a média de peso um mês após o

início dos tratamentos foi de 71,0 kg (\pm 12,3 kg), com uma média de ganho ponderal de 1,3 kg (\pm 6,20 kg) com significado estatístico. De referir que no grupo FCD não houve alterações de peso, quer no mês prévio ao início dos tratamentos, quer no 1º mês após o início, enquanto nos doentes vivos houve aumento de peso em ambas as situações. Da análise dos parâmetros analíticos (Tabela 5), todos, à exceção da hemoglobina, são estatisticamente significativos entre os três grupos. Na amostra foi visível no grupo FCD que os valores de PCR, indicador da inflamação, e o marcador tumoral (CEA), encontram-se elevados comparados com os valores de referência. Os estilos de vida relativos a estes doentes encontram-se descritos na Tabela 6. Avaliando estes, a maioria dos doentes são sedentários (82,8%), não fumadores (59,8%) e não apresentam hábitos etílicos frequentes (36,1%). Na avaliação dos hábitos alimentares dos três grupos em estudo, apenas se encontrou diferença estatisticamente significativas no consumo de carnes processadas, sendo que o grupo que apresentou maior consumo deste tipo de alimentos foi o VCD.

Através das curvas de *Kaplan Meier*, na sobrevivência e na recidiva, foi avaliado o impacto do IMC e dos parâmetros analíticos. Relativamente ao IMC, verifica-se que à medida que os indivíduos se encontram em classes de IMC superiores à normoponderabilidade, a sobrevivência diminui de 44,4 para 41,1 (meses), contudo sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (Figura 2 e Tabela 7). Quanto ao score de mGPS foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, à medida que aumenta o grau de inflamação diminui a sobrevivência de 51,6 meses para 25,0 meses, sendo também visível esta diferença nos marcadores tumorais (Figura 3 e Tabela 8). Da análise das curvas da recidiva não são encontradas diferenças significativas entre as classes de IMC e do mGPS score

(Figuras 4 e 5 e Tabelas 9 e 10). Contudo, a curva da PCR, assim como a dos marcadores tumorais e do RNL (Figura 5 e Tabela 10) apresentam significado estatístico. Todavia quanto mais baixo for o valor de albumina e mais elevado o valor de PCR, tendencialmente é maior a probabilidade de recidiva. Os resultados da análise univariada e multivariada estão expressos na Tabela 11 à 14. Verificando-se que CA 19.9, as carnes vermelhas e o álcool, podem ser considerados fatores de prognóstico independentes só na sobrevivência destes doentes.

5. Discussão

Na literatura atual, a controvérsia entre os fatores de prognóstico atribuídos a progressão e/ou recidiva da doença no CCR continua, estando o consenso longe de existir. O presente estudo pretendeu avaliar a influência de diversos fatores de risco e o seu impacto na recidiva e na sobrevivência dos doentes com CCR.

Dos 122 doentes da amostra, 50,8% desenvolveram doença metastática, recidivaram localmente e/ou progrediram (*follow-up* médio \approx 3,2 anos). Face aos estudos populacionais existentes, a maioria da ocorrência das recidivas surge nos três primeiros anos após o diagnóstico^(33, 34), motivo pelo qual se adotou este como o tempo de seguimento do estudo. No entanto, em países desenvolvidos com serviços de saúde especializados⁽³³⁾, como Portugal, há necessidade de *follow-up* maiores e contínuos de 5 a 10 anos^(34, 35).

Dados Clínico-Patológicos

De acordo com a evidência atual, os doentes que apresentam maior risco de recorrência da doença e de mortalidade são os indivíduos com idades avançadas (≥ 70 anos)^(33, 36), neste estudo esta associação não foi encontrada. O estadió da doença é um fator preditor significativo para o aparecimento de metástases no

CCR^(33, 37, 38), o que foi confirmado neste estudo em que, os estadios mais avançados apresentam maior número de recidivas e de óbitos. É fator de mau prognóstico na recidiva do CCR o subtipo histológico, nomeadamente o adenocarcinoma mucinoso e o em anel de sinete^(16, 33); contudo não se verificaram diferenças significativas nos três grupos da amostra em estudo. Nas reuniões de grupo multidisciplinares há normalmente diferentes fatores de risco a ter em conta aquando da decisão terapêutica de um doente com o objectivo de obter um tratamento mais adequado⁽³³⁾. No entanto, nenhum destes estudos avaliou o impacto do estado nutricional do doente, que pode, também, direta ou indiretamente, influenciar o *outcome* da doença, neste estudo tal foi tido em consideração.

Parâmetros Antropométricos

Relativamente aos parâmetros do estado nutricional, a controvérsia intensifica-se. Existem grupos de trabalho que demonstram associação entre elevados valores de IMC e de gordura corporal aquando do diagnóstico, com o aumento de todas as causas de morte e também do risco de recorrência do CCR⁽²³⁾. Outros afirmam que valores de IMC elevados conferem um efeito protetor na recidiva⁽²⁴⁾. Neste estudo não foi quantificado a gordura corporal, analisando-se apenas o IMC como um dos indicadores do estado nutricional e potencial fator de risco para a recidiva. O IMC no estudo não apresentou diferença estatística entre os diferentes grupos. Um dos primeiros estudos acerca desta temática foi o de Meyerhardt *et al* onde se observou que IMC > 30 kg/m², aumenta o risco de mortalidade do CCR e da recidiva em mulheres, com idades superiores a 50 anos⁽³⁹⁾. Mais tarde, este mesmo autor encontrou diferenças com significado estatístico para o sexo oposto, mas apenas no risco de recidiva local⁽⁴⁰⁾. Boyle *et al* verificou que mulheres obesas ou com

excesso de peso apresentavam um risco de mortalidade aumentado face às normoponderais⁽⁴¹⁾. Noutro estudo realizado por Dignam *et colleagues*, reportou-se que a obesidade severa aumentava o risco de recorrência da doença e a probabilidade de morte em 28%⁽⁴²⁾. Porém, num estudo mais recente de Moon *et al*, semelhante em termos de tamanho amostral a este estudo, também não foram encontradas diferenças com significado estatístico entre o excesso de peso/obesidade e o risco da recidiva/progressão e de morte, em doentes com CCR⁽⁴³⁾. O mesmo ocorreu no estudo de Ballian *et al*, acrescentando este que a obesidade demonstrou prolongar a sobrevivência⁽⁴⁴⁾. Hoje em dia, surpreendentemente a literatura emergente aponta para uma relação entre o IMC e a sobrevivência em forma de U, “paradoxo da obesidade”, ou seja, o excesso de peso e a obesidade conferem um efeito protetor na mortalidade⁽⁴⁵⁾, prolongando a sobrevivência global dos doentes⁽⁴⁶⁾. Segundo alguns autores, IMC elevados estão associados a maiores quantidade de massa magra vs IMC mais baixos, o que poderá constituir um fator protetor da toxicidade dos tratamentos, de melhor prognóstico para o doente⁽⁴⁷⁾ e preditor independente para a melhoria da sobrevivência⁽⁴⁶⁾ (observado nos estudos de Wu *et al*⁽⁴⁸⁾, Schlesinger *et al*⁽⁴⁹⁾, Lodewick *et colleagues*⁽⁴⁶⁾ e Walter *et al*⁽⁵⁰⁾). Face ao exposto, talvez o IMC não seja o indicador do estado nutricional mais apropriado para avaliar o risco da recidiva⁽⁵¹⁾ e da sobrevivência dos doentes com CCR ^(20, 36), pois não é o melhor na avaliação de quantidade de massa gorda e magra do indivíduo⁽⁴⁷⁾. Em alternativa, a avaliação da variação de peso, poderá na prática clínica, constituir um parâmetro a ter em consideração no *follow-up* destes doentes, pois neste estudo a intervenção nutricional apresentou um impacto positivo no ganho ponderal. A avaliação da composição corporal, também, será relevante na consulta de vigilância destes

doentes; desmitificando-se assim a ideia do “*one size fits all*”⁽⁴⁵⁾. Contudo, é de ressaltar que a obesidade não constitui o *outcome* ótimo do sobrevivente de CCR⁽⁴⁷⁾. Ainda existe um longo caminho a percorrer quanto à avaliação do impacto dos diversos parâmetros antropométricos na recidiva e na sobrevivência dos doentes com CCR (Tabela 15).

Parâmetros Analíticos

O doente oncológico apresenta um estado de inflamação sistêmica, que pode ser avaliado através dos valores de PCR, albumina e do índice de mGPS, importantes indicadores do declínio progressivo do estado nutricional e funcional do indivíduo, associados a pior sobrevivência e a recidiva da doença⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Nesta amostra, os três valores apresentaram uma associação com a sobrevivência, embora apenas o PCR tenha tendencialmente apresentado risco aumentado de morte e de recidiva pela análise multivariada, contudo sem significado. Assim sendo, o reconhecimento da inflamação no doente com CCR, tem impacto no estado nutricional⁽⁵³⁾ e no seu prognóstico, permitindo ao nutricionista avaliar o grau de inflamação, otimizando e direcionando a intervenção nutricional. Também, os níveis de CEA e CA 19.9 são usados na monitorização da resposta à terapêutica, podendo quando preditivos, traduzir uma recorrência⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾, estando ambos quando elevados associados a pior sobrevivência⁽⁵⁸⁾. Outro dos parâmetros estudado foi o RNL, um indicador da inflamação⁽⁵⁴⁾ e do balanço entre atividade imune, anti e pró-tumoral^(52, 59), tendo impacto nos diferentes estadios da doença e na sua progressão. As células (neutrófilos e linfócitos) segregam citocinas e quimiocinas, que medeiam o recrutamento de células inflamatórias, o crescimento tumoral e a angiogénese, tal como a resposta imune, inibindo-a⁽²⁴⁾. No presente estudo, indivíduos com elevado RNL apresentam menor tempo de sobrevivência. Todavia este valor analítico

permanece sub-reconhecido e sub-desvalorizado, estudos recentes demonstram que este é um valor independente do prognóstico da recorrência e da sobrevivência⁽⁶⁰⁾ relevante na vigilância destes doentes.

Hábitos Alimentares, Atividade Física, Hábitos Tabágicos

A evidência atual, constata, que os comportamentos/estilos de vida não saudáveis como o tabagismo, a atividade física reduzida, o consumo de bebidas alcoólicas e de carnes vermelhas e processadas aumentam o risco do CCR. Todavia, não há evidência científica clara de que estes fatores de prognóstico influenciam a recidiva e a mortalidade. A avaliação do impacto da dieta em sobreviventes do CCR é limitada⁽¹⁸⁾. Atualmente começam a surgir estudos que avaliam o seu papel na recorrência e sobrevivência no CCR. O estudo de Meyerhardt *et al* relatou que doentes em estadio III, com elevado consumo de carnes vermelhas e processadas estavam associados ao aumento de mortalidade e risco de recidiva⁽⁶¹⁾. Já outro estudo canadiano refere que o consumo deste tipo de alimentos aumenta em 80% o risco da recorrência da doença e de morte⁽⁶²⁾, verificando-se neste estudo apenas um risco aumentado da mortalidade para o consumo de carnes vermelhas. Kunzmann *et colleges* num estudo experimental avaliou o impacto do elevado consumo de vegetais na recorrência da doença, contudo não foram encontradas associações significativas⁽⁶³⁾, tal como se verificou no estudo. No entanto, o consumo de hortofrutícolas demonstrou um efeito protetor na génese de pólipos, que estão associados ao aparecimento do CCR. Os polifenóis e a vitamina C destes alimentos diminuem a exposição aos carcinogénicos (nitrosaminas)⁽⁶⁴⁾ e aceleram o trânsito intestinal⁽⁶³⁾ (atenuando o efeito do elevado consumo de carnes vermelhas e processadas). Da análise dos trabalhos de Phippy⁽⁶⁵⁾ e por Pelser *et al*⁽⁶⁶⁾, relativos ao impacto das bebidas alcoólicas, não foram encontradas

diferenças significativas entre o consumo de etanol e o *outcome* do CCR, o que apenas foi corroborado pelo presente estudo face à recidiva. Pelo contrário, Patel *et al* encontraram uma relação significativa entre o elevado consumo de etanol e o risco de recorrência⁽⁶⁷⁾. O consumo de bebidas alcoólicas assim como o consumo de carnes vermelhas e processadas são classificadas pelo IARC (*International Agency for Research on Cancer*) como carcinogénicos desta patologia. Segundo Meyerhardt *et al* a dieta ocidental está associada a um aumento do risco da recorrência do CCR, e resulta num menor tempo de sobrevivência^(61, 68). Todavia, são necessários estudos prospetivos com *follow-up* maiores, para avaliar o impacto da ingestão alimentar em doentes com CCR, e a influência dos diversos padrões alimentares na recorrência e na sobrevivência da doença⁽⁶³⁾. A maioria destes doentes modifica os seus hábitos alimentares, aquando do diagnóstico e tratamentos, gerando dificuldades na avaliação. É importante manter um estilo de vida saudável onde a prática de exercício físico prevaleça. Pois, há evidência científica que 150 min/semana de exercício diminui o risco de recorrência de pólipos⁽¹⁹⁾ e também da mortalidade⁽⁴¹⁾. Doentes que fazem exercício moderado melhoram a sua sobrevivência em 14 a 28% face aos sedentários⁽³⁶⁾, no presente estudo não se verificou esta associação. O tabaco tem vindo a ser descrito como indutor do cancro; contudo o seu impacto na sobrevivência no CCR não se encontra totalmente estabelecido. Boyle *et al* constataram que em mulheres com hábitos tabágicos ativos tinham maior risco de mortalidade no CCR⁽³⁶⁾. Outros estudos identificaram um risco aumentado em 46% de morte em indivíduos fumadores⁽⁶⁶⁾, similar ao obtido neste estudo. O estudo de McCleary e Nordenvall *et al* não encontrou diferenças significativas entre o tabagismo ativo e a mortalidade nestes doentes^(69, 70).

A principal força deste estudo deve-se a recolha de informação relevante e detalhada, que reflete a prática clínica, dos profissionais de saúde de um hospital universitário central, em especial do nutricionista. A segunda é o facto de ser *cost-effective*, permitindo o acesso a diferentes exposições e *outcomes* a um custo reduzido. Porém, as limitações maiores deste trabalho foram: o reduzido tamanho da amostra e o curto tempo de seguimento dos doentes, o que limitou a capacidade de detectar associações; sendo necessários futuros estudos com maior número de doentes e maior tempo de seguimento.

De acordo com os resultados obtidos não se encontrou associação entre IMC e a recidiva ou a sobrevivência. Contudo, pode-se observar que a PCR, o RNL, e os marcadores tumorais (CEA e CA 19.9), associaram-se a maior risco de recidiva e de mortalidade. Enquanto o marcador tumoral 19.9, as carnes vermelhas e o álcool, demonstraram ser fatores de prognóstico independentes da sobrevivência destes doentes; mas não na recidiva. Assim, no *follow-up*, estes fatores devem ser tidos em consideração, na abordagem nutricional do doente, e na sua estratégia terapêutica.

6. Considerações Finais

O tema deste trabalho constitui um desafio aos serviços prestadores de saúde, pois permite melhorar a qualidade de vida da população. A compreensão da génese que impulsiona a recidiva/progressão da doença, pode criar linhas orientadoras que permitam melhorar as decisões terapêuticas, a avaliação e estratégias no *follow-up* dos doentes com CCR. A ação do nutricionista é então primordial, devendo integrar-se em equipas multidisciplinares; pois a avaliação nutricional dos doentes com CCR e a identificação de fatores de prognóstico modificáveis permitirá uma intervenção nutricional precoce e individualizada que poderá ter impacto no *outcome* da doença.

“Que o teu orgulho e objectivo consistam em pôr no teu trabalho algo que se assemelhe a um milagre.” - Leonardo da Vinci

Agradecimentos

Na concretização deste trabalho não posso deixar de agradecer a todos os que permitiram a sua realização. Em particular à minha mãe, que face todas as adversidades me deu as forças necessárias e suporte para realizar um trabalho que já há muito eu desejava e procurava. Ao meu querido pai, o suporte logístico diário que me permitiu realizar esta tese.

E como é óbvio agradeço à Doutora Elsa Madureira, por me ter permitido utilizar uma pequena parte do “seu tesouro” (parte da sua base), para poder concretizar o meu trabalho de investigação, e ainda pela paciência e apoio dado ao longo de todo o período de estágio. À Doutora Sandra Marília, coordenadora da Unidade de Nutrição e Dietética do CHSJ, um muito obrigada, porque sempre me motivou e acreditou que eu seria capaz em realizar este estágio e tese num dos maiores centros de referência do país. E à minha querida amiga Dra Margarida Marques obrigada por todo o apoio.

À Dra Darlene Rodrigues e à Dra Marta Viana pela ajuda incansável que me deram com a estatística, pois souberam dar-me a mão que necessitava para finalizar este trabalho, do qual tenho orgulho, pois sem elas teria sido muito improvável a sua realização.

Também agradeço ao Professor Bruno Oliveira por todo o tempo despendido.

E por último, mas não menos importante agradeço aos doentes que aceitaram ter participado neste estudo assim como às suas famílias.

Referências Bibliográficas

1. Direção Geral de Saúde - DGS. PORTUGAL - Doenças Oncológicas em Números – Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Saúde. Portugal; 2015.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017; 67(1):7-30.
3. World Health Organization - WHO. Cancer and Obesity. 2017. [citado em: 09/06/2017]. Disponível em: <http://www.who.int/topics/cancer/en/>; <http://www.who.int/topics/obesity/en/>; <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/>.
4. Mahan Kathleen L, Escott-Stump S, Raymond Janice L. Medical Nutrition Therapy for Cancer. In: Krause's Food & Nutrition Care Process. 13 ed.: Elsevier; 2012. p. 959 - 89.
5. Jochem C, Leitzmann M. Obesity and Colorectal Cancer. Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer. 2016; 208:17-41.
6. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015; 136(5):E359-86.
7. Crosara Teixeira M, Braghiroli MI, Sabbaga J, Hoff PM. Primary prevention of colorectal cancer: myth or reality? World journal of gastroenterology. 2014; 20(41):15060-9.
8. Scarpa M, Ruffolo C, Erroi F, Fiorot A, Basato S, Pozza A, et al. Obesity is a risk factor for multifocal disease and recurrence after colorectal cancer surgery: a case-control study. Anticancer research. 2014; 34(10):5735-41.

9. International Agency for Research on Cancer - IARC. GLOBOCAN: colorectum - estimated incidence, all ages: both sexes. 2012. [citado em: 21/05/2017]. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=5060&title=Colorectum&sex=0&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0.
10. Pathak S, Pandanaboyana S, Daniels I, Smart N, Prasad KR. Obesity and colorectal liver metastases: Mechanisms and management. *Surgical Oncology*. 2016; 25(3):246-51.
11. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, et al. The Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer: A Call to Action. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014; 89(2):216-24.
12. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2014; 383(9927):1490-502.
13. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2014, Featuring Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017; 109(9):dix030-dix30.
14. World Health Organization - WHO. ICD-10 Version:2016. 2016. [citado em: 09/06/2017]. Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C15-C26>.
15. CUF. Cancro Colón e do Reto. [citado em: 17/07/2017]. Disponível em: <https://www.saudecuf.pt/oncologia/o-cancro/cancro-do-colon-e-reto/subtipos>.
16. Hugén N, van de Velde CJH, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Annals of Oncology*. 2014; 25(3):651-57.

17. Sridhar S. Chapter 81 - Colorectal Cancer A2 - Rakel, David. In: Integrative Medicine (Fourth Edition). Elsevier; 2018. p. 800-05.e2.
18. Henriksen HB, Ræder H, Bøhn SK, Paur I, Kværner AS, Billington SÅ, et al. The Norwegian dietary guidelines and colorectal cancer survival (CRC-NORDIET) study: a food-based multicentre randomized controlled trial [journal article]. BMC cancer. 2017; 17(1):83.
19. Park J, Kim JH, Lee HJ, Park SJ, Hong SP, Cheon JH, et al. The effects of physical activity and body fat mass on colorectal polyp recurrence in patients with previous colorectal cancer. Cancer Prevention Research. 2017
20. Daniel CR, Shu X, Ye Y, Gu J, Raju GS, Kopetz S, et al. Severe obesity prior to diagnosis limits survival in colorectal cancer patients evaluated at a large cancer centre. Br J Cancer. 2016; 114(1):103-9.
21. Carvalho P. Desafio aceite! O que pode a alimentação fazer contra o cancro. 2016. [citado em: 02/06/2017]. Disponível em: http://lifestyle.publico.pt/mitosquecomemos/364366_desafio-aceite-o-que-pode-a-alimentacao-fazer-contr-o-cancro.
22. Aleksandrova K, Drogan D, Boeing H, Jenab M, Bas Bueno-de-Mesquita H, Jansen E, et al. Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. International journal of cancer. 2014; 134(3):612-21.
23. Vrieling A, Kampman E. The role of body mass index, physical activity, and diet in colorectal cancer recurrence and survival: a review of the literature. The American journal of clinical nutrition. 2010; 92(3):471-90.
24. Toiyama Y, Hiro J, Shimura T, Fujikawa H, Ohi M, Tanaka K, et al. The impact of body mass index on oncological outcomes in colorectal cancer patients with

curative intent [journal article]. International Journal of Clinical Oncology. 2016; 21(6):1102-10.

25. American Joint Committee on Cancer - AJCC. Cancer Staging Manual. 7th Edition ed.: Springer; 2016.

26. Madureira E. Avaliação da Ingestão Nutricional, Inflamação e Estado Nutricional em Doentes Oncológicos [Trabalho de Investigação]. Porto: Faculdade de Ciências da Nutrição e da Alimentação; 2015.

27. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta, Ga; 2014. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html#references>.

28. Libutti SK, Willett CG, Salz LB, Levine RA. Chapter 57: Cancer of the colon; Chapter 60: Cancer of the rectum. In: DeVita VT LT, Rosenberg SA, editor. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.

29. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2007; 22(8):881-6.

30. Olds T, Stewart A, Carter L, M. M-J. International Standards for Anthropometric Assessment. International Society for Advancement of Kinanthropometry; 2006.

31. U.S. Department of Health and Human Services, Agriculture USDo. 2015 - 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed.; 2015.

32. World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research;. Continuous Update Project: Keeping the Science Current. Colorectal Cancer 2011

Report: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011.

33. Luo Q, O'Connell DL, Kahn C, Yu XQ. Colorectal cancer metastatic disease progression in Australia: A population-based analysis. *Cancer Epidemiology*. 2017; 49:92-100.

34. Bouvier A-M, Launoy G, Bouvier V, Rollot F, Manfredi S, Faivre J, et al. Incidence and patterns of late recurrences in colon cancer patients. *International journal of cancer*. 2015; 137(9):2133-38.

35. Cottet V, Bouvier V, Rollot F, Jooste V, Bedenne L, Faivre J, et al. Incidence and Patterns of Late Recurrences in Rectal Cancer Patients [journal article]. *Annals of Surgical Oncology*. 2015; 22(2):520-27.

36. Alexander D, Allardice GM, Moug SJ, Morrison DS. A retrospective cohort study of the influence of lifestyle factors on the survival of patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2017; 19(6):544-50.

37. Elferink MAG, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JHW. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands [journal article]. *International Journal of Colorectal Disease*. 2015; 30(2):205-12.

38. Van Gestel YRBM, de Hingh IHJT, Van Herk-Sukel MPP, Van Erning FN, Beerepoot LV, Wijsman JH, et al. Patterns of metachronous metastases after curative treatment of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology*. 2014; 38(4):448-54.

39. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, Mayer RJ, Benson AB, 3rd, Macdonald JS, et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer*. 2003; 98(3):484-95.

40. Meyerhardt JA, Tepper JE, Niedzwiecki D, Hollis DR, McCollum AD, Brady D, et al. Impact of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with stage II and III rectal cancer: findings from Intergroup Trial 0114. *J Clin Oncol*. 2004; 22(4):648-57.
41. Boyle T, Fritschi L, Platell C, Heyworth J. Lifestyle factors associated with survival after colorectal cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2013; 109(3):814-22.
42. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, Raich P, Colangelo L, O'Connell MJ, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(22):1647-54.
43. Moon HG, Ju YT, Jeong CY, Jung EJ, Lee YJ, Hong SC, et al. Visceral obesity may affect oncologic outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(7):1918-22.
44. Ballian N, Yamane B, Levenson G, Harms B, Heise CP, Foley EF, et al. Body mass index does not affect postoperative morbidity and oncologic outcomes of total mesorectal excision for rectal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17(6):1606-13.
45. Strulov Shachar S, Williams GR. The Obesity Paradox in Cancer—Moving Beyond BMI. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2017; 26(1):13-16.
46. Lodewick TM, van Nijnatten TJ, van Dam RM, van Mierlo K, Dello SA, Neumann UP, et al. Are sarcopenia, obesity and sarcopenic obesity predictive of outcome in patients with colorectal liver metastases? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2015; 17(5):438-46.
47. Caan BJ, Kroenke CH. Next Steps in Understanding the Obesity Paradox in Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2017; 26(1):12-12.

48. Wu S, Liu J, Wang X, Li M, Gan Y, Tang Y. Association of obesity and overweight with overall survival in colorectal cancer patients: a meta-analysis of 29 studies [journal article]. *Cancer Causes & Control*. 2014; 25(11):1489-502.
49. Schlesinger S, Siegert S, Koch M, Walter J, Heits N, Hinz S, et al. Postdiagnosis body mass index and risk of mortality in colorectal cancer survivors: a prospective study and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2014; 25(10):1407-18.
50. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Ulrich A, Roth W, Blaker H, et al. Prognostic relevance of prediagnostic weight loss and overweight at diagnosis in patients with colorectal cancer. *The American journal of clinical nutrition*. 2016; 104(4):1110-20.
51. Boddu P, Aklilu M, Villines D. Does Targeting BMI Help Reduce Racial Disparities and Improve Outcomes in Stage III Colorectal Cancer Patients?: A Retrospective Study. *Colorectal Cancer: Open Access*. 2016
52. McSorley ST, Black DH, Horgan PG, McMillan DC. The relationship between tumour stage, systemic inflammation, body composition and survival in patients with colorectal cancer. *Clinical Nutrition*. 2017
53. Mauricio SF, da Silva JB, Bering T, Correia MI. Relationship between nutritional status and the Glasgow Prognostic Score in patients with colorectal cancer. *Nutrition*. 2013; 29(4):625-9.
54. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(3):223-6.
55. Kamada Y, Murayama Y, Ota U, Takahashi K, Arita T, Kosuga T, et al. Urinary 5-Aminolevulinic Acid Concentrations as a Potential Tumor Marker for

Colorectal Cancer Screening and Recurrence. *Anticancer research*. 2016; 36(5):2445-50.

56. Caglar M, Yener C, Karabulut E. Value of CT, FDG PET-CT and serum tumor markers in staging recurrent colorectal cancer. *International journal of computer assisted radiology and surgery*. 2015; 10(7):993-1002.

57. Tokodai K, Narimatsu H, Nishida A, Takaya K, Hara Y, Kawagishi N, et al. Risk factors for recurrence in stage II/III colorectal cancer patients treated with curative surgery: The impact of postoperative tumor markers and an infiltrative growth pattern. *Journal of Surgical Oncology*. 2016; 114(3):368-74.

58. Benek S, Tatar C, Kocakusak A, Ozer B, Kizilkaya MC, Aydin H. The effect of demographic, biochemical and pathological parameters on survival in colorectal cancer. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2016; 23(4):414-9.

59. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis*. 2012; 33(5):949-55.

60. Haram A, Boland MR, Kelly ME, Bolger JC, Waldron RM, Kerin MJ. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review. *Journal of Surgical Oncology*. 2017; 115(4):470-79.

61. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *Jama*. 2007; 298(7):754-64.

62. Zhu Y, Wu H, Wang PP, Savas S, Woodrow J, Wish T, et al. Dietary patterns and colorectal cancer recurrence and survival: a cohort study. *BMJ Open*. 2013; 3(2)

63. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Cantwell MM, Kitahara CM, Berndt SI. Fruit and vegetable intakes and risk of colorectal cancer and incident and

recurrent adenomas in the PLCO cancer screening trial. *International journal of cancer*. 2016; 138(8):1851-61.

64. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011; 6(6):e20456.

65. Phipps AI, Shi Q, Limburg PJ, Nelson GD, Sargent DJ, Sinicrope FA, et al. Alcohol consumption and colon cancer prognosis among participants in north central cancer treatment group phase III trial N0147. *International journal of cancer*. 2016; 139(5):986-95.

66. Pelser C, Arem H, Pfeiffer RM, Elena JW, Alfano CM, Hollenbeck AR, et al. Prediagnostic lifestyle factors and survival after colon and rectal cancer diagnosis in the National Institutes of Health (NIH)-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 2014; 120(10):1540-7.

67. Patel SA, Chen YH, Hornick JL, Catalano P, Nowak JA, Zukerberg LR, et al. Early-stage rectal cancer: clinical and pathologic prognostic markers of time to local recurrence and overall survival after resection. *Diseases of the colon and rectum*. 2014; 57(4):449-59.

68. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006; 24(22):3527-34.

69. McCleary NJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Schaefer P, Whittom R, et al. Impact of smoking on patients with stage III colon cancer: Results from CALGB 89803. *Cancer*. 2010; 116(4):957-66.

70. Nordenvall C, Nilsson PJ, Ye W, Andersson TM, Nyren O. Tobacco use and cancer survival: a cohort study of 40,230 Swedish male construction workers with incident cancer. *International journal of cancer*. 2013; 132(1):155-61.

Anexos

Tabela 1 - Resumo dos Fatores de Riscos associados ao CCR

Risco	
Fatores Sociodemográficos	
Idade Avançada	↑↑↑
Sexo Masculino	↑↑
Cormobilidades	
História Familiar	↑↑
Doença Inflamatória Intestinal	↑↑
Diabetes	↑
Obesidade	↑
Estilos de Vida	
Tabagismo	↑
Baixa Atividade Física	↑
Hábitos Alimentares	
Elevado Consumo de Carnes Vermelhas e Processadas	↑↑
Baixo Consumo de Hortofrutícolas	(↑)
Baixo Consumo de Leguminosas	(↑)
Baixo Consumo de Leite e Derivados	(↑)
Baixo Consumo de Peixe e Pescado	(↑)
Consumo Excessivo de Álcool	↑

↑ - aumenta o risco de forma moderada ↑↑ - aumenta o risco com evidência forte ↑↑↑ - aumenta o risco com evidência muito forte
Os parênteses servem para mostrar que ainda não existe na literatura estudos suficientes que afirmem as associações com total clareza

Adaptado de: *Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. The Lancet. 2014; 383(9927):1490-502.*

Figura 1 - Carcinogénese do CCR associada a um Fator de Risco - Obesidade

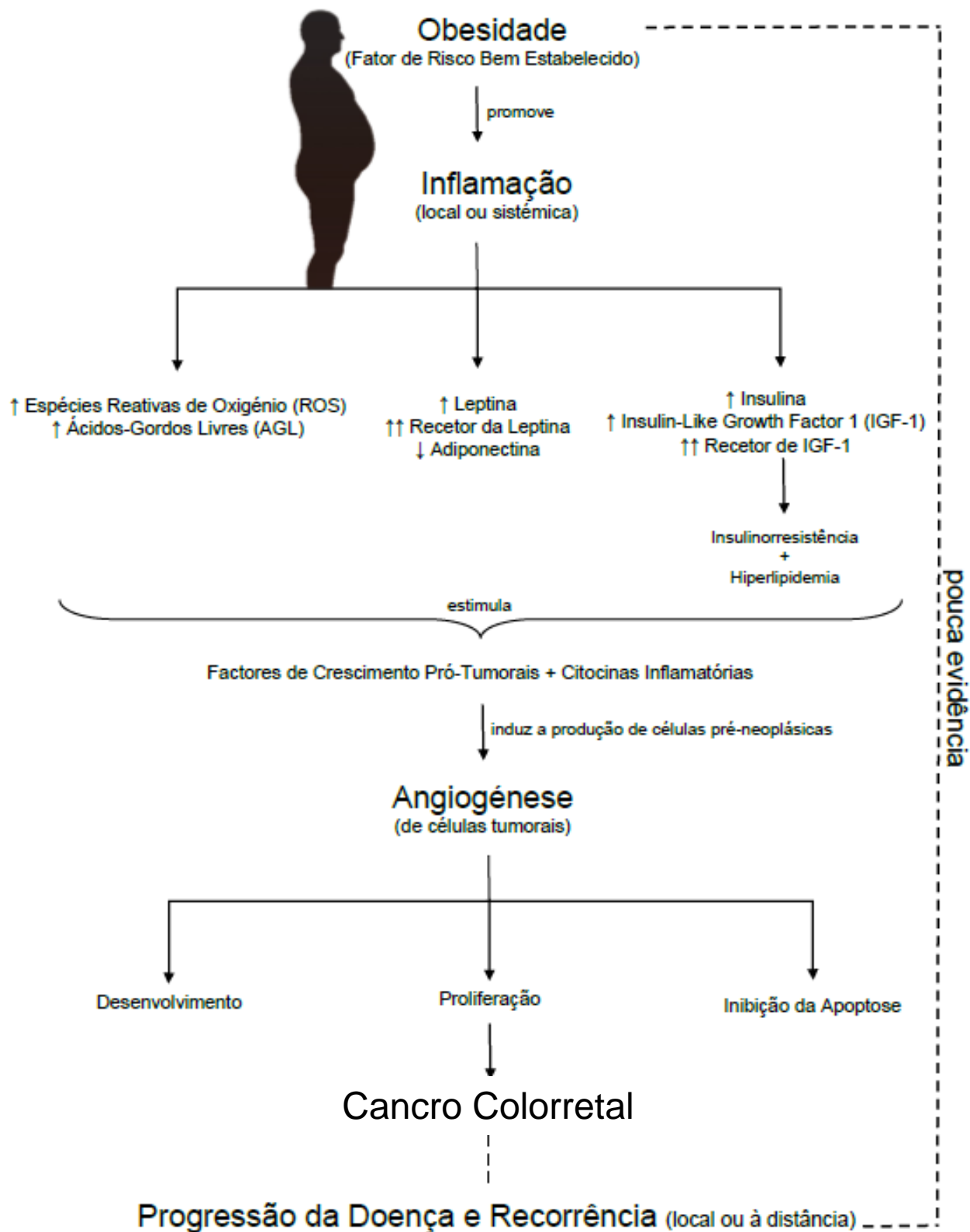


Tabela 2 – Características Socio-Demográficas da Amostra em Estudo

	n (%)				Valor de p
	Total	VSD	VCD	FCD	
	122	60 (49.2)	15 (12.3)	47 (38.5)	
Características Sociodemográficas					
Idade (anos), (média ± desvio-padrão (dp))	62.0 ± 11,7	61.2 ± 11.4	59.3 ± 14.3	63.9 ± 11.0	0,327†
Sexo					0,673*
Masculino	76 (62,3)	35 (58,3)	10 (66,7)	31 (66,0)	
Feminino	46 (37,7)	25 (41,7)	5 (33,3)	16 (34,0)	
Situação Profissional					-
Ativo	45 (36,9)				
Desempregado	12 (9,8)				
Reformado	65 (53,3)				
Grau de Escolaridade					
Ensino Primário (1º- 4º ano)	75 (61,5)				
Ensino Básico (5º - 9º ano)	29 (23,8)				
Ensino Secundário (10º - 12º ano)	12 (9,8)				
Ensino Superior¹	6 (4,9)				
Estado Civil					
Solteiro	7 (5,7)				
Casado	101 (82,2)				
Viúvo	12 (9,8)				
Divorciado	2 (1,6)				
Agregado Familiar					
Só	3 (2,5)				
Cônjuge	53 (43,4)				
Cônjuge e Filhos	48 (39,3)				
Familiares	18 (14,8)				

VSD – Vivo sem Evidência de Doença; VCD – Vivo com Evidência de Doença; FCD – Falecido por Causas Relacionadas com a Doença; ¹ - Inclui Licenciatura, Mestrado e Doutoramento † - Teste ANOVA; * - Teste do Qui-quadrado

Tabela 3 – Características Clínico-Patológicas da Amostra em Estudo

	n (%)				Valor de p
	Total	VSD	VCD	FCD	
	122	60 (49.2)	15 (12.3)	47 (38.5)	
Dados Clínicos					
Localização					0.827*
Cancro do Cólon	81 (64.4)	41 (68.3)	9 (60.0)	31 (66.0)	
Cancro do Reto	41 (33.6)	19 (31.7)	6 (40.0)	16 (34.0)	
Tipo Histológico					0.068°
Adc SOE	107 (87.7)	56 (93.3)	15 (100)	36 (76.6)	
Adc Mucinoso	11 (9.0)	4 (6.7)	0 (0.0)	7 (14.9)	
Adc em Células em Anel de Sinete	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.4)	
Neuroendócrino	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	
Grupos de Prognóstico					<0.001°
I	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	
II	25 (20.5)	18 (30.0)	3 (20.0)	4 (8.5)	
III	55 (45.1)	38 (63.3)	8 (53.3)	9 (19.1)	
IV	41 (33.6)	4 (6.7)	4 (26.7)	33 (77.2)	
Mutação K-RAS					0.003°
K-RAS não mutado	33 (27.0)	15 (25.0)	8 (53.3)	10 (21.3)	
K-RAS mutado	28 (23.0)	12 (20.0)	6 (40.0)	10 (21.3)	
K-RAS Não Avaliado	61 (50.0)	33 (55.0)	1 (6.7)	27 (57.4)	
Tratamento					
Cirurgia					0.006°
Sim	106 (86.9)	56 (93.3)	15 (100)	35 (74.5)	
Não	16 (13.3)	4 (6.7)	0 (0.0)	12 (25.5)	
Quimioterapia e/ou Radioterapia					<0.001°
Neoadjuvante	24 (19.7)	14 (23.3)	3 (20.0)	7 (14.9)	
Adjuvante	59 (48.4)	43 (71.7)	9 (60.0)	7 (14.9)	
Paliativo	39 (32.0)	3 (5.0)	3 (20.0)	33 (70.2)	
Cormobilidades					
Diabetes Mellitus					0.472°
Sim	26 (21.3)	11 (18.3)	5 (33.3)	10 (21.3)	
Não	96 (78.7)	49 (81.7)	10 (66.7)	37 (78.7)	
Hipertensão Arterial					0.443*
Sim	51 (41.8)	22 (36.7)	8 (53.3)	21 (47.7)	
Não	71 (58.2)	38 (63.3)	7 (46.7)	26 (55.3%)	
Dislipidemia					0.321°
Sim	39 (32.0)	16 (26.7)	7 (46.7)	16 (34.4)	
Não	83 (68.0)	44 (73.3)	8 (53.3)	31 (66.6)	

VSD – Vivo sem Evidência de Doença; VCD – Vivo com Evidência de Doença; FCD – Falecido por Causas Relacionadas com a Doença; Adc – Adenocarcinoma; * - Teste do Qui-quadrado; ° - Teste de Fisher

Tabela 4 – Dados Antropométricos da Amostra em Estudo

	n (%)				Valor de p
	Total	VSD	VCD	FCD	
Dados Antropométricos	122	60 (49.2)	15 (12.3)	47 (38.5)	
IMC (kg/m ²), (média ± dp)	26.3 ± 4.43	26.4 ± 5.05	26.9 ± 4.76	26.0 ± 3.43	0.772†
Classes de IMC					0.341°
< 18.5 kg/m ²	1 (0.8)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
[18.5 ; 25.0] kg/m ²	48 (39.3)	25 (41.7)	6 (40.0)	17 (36.2)	
[25.0 ; 30.0] kg/m ²	51 (41.8)	21 (35.0)	5 (33.3)	25 (53.2)	
≥ 30.0 kg/m ²	22 (18.0)	13 (21.0)	4 (26.7)	5 (10.6)	
Peso Reportado (kg) (média ± dp)	69.8 ± 12.7	68.1 ± 12.7	72.3 ± 13.1	69.7 ± 12.7	0.683†
Peso na 1ª Avaliação (kg) (média ± dp)	69.2 ± 12.6	68.9 ± 13.1	72.4 ± 11.6	68.7 ± 12.4	0.589†
Peso 1M após o início dos Tratamentos (kg) (média ± dp)	71.0 ± 12.3	70.9 ± 12.4	76.2 ± 10.4	69.4 ± 12.6	0.182†
Alteração de Peso ¹ (kg) (mediana; P (25;75))	1.1 [-0.4; 5.5]	3.0 [-25.0;13.1]	5.3 [-5.5; 11.5]	0.0 [-8.8; 12.3]	0.023 ^β
Alteração de Peso ² (kg) (média ± dp)	1.3 ± 6.2	1.8 ± 6.4	3.9 ± 7.1	-0.3 ± 5.3	0.048†

VSD – Vivo sem Evidência de Doença; VCD – Vivo com Evidência de Doença; FCD – Falecido por Causas Relacionadas com a Doença; ¹ - Entre o peso reportado pelo doente e na avaliação; ² - Após um 1 mês da avaliação nutricional; Percentil 25 e 75 – Intervalo Interquartil (P (25;75)) † - Teste ANOVA; ° - Teste de Fisher; β – Teste de Kruskal-Wallis

Tabela 5 – Parâmetros Analíticos da Amostra em Estudo

	n (%)				Valor de p
	Total	VSD	VCD	FCD	
Parâmetros Analíticos	122	60 (49.2)	15 (12.3)	47 (38.5)	
Albumina (g/L), (mediana; P (25;75)) ¹	40.4 [37.9; 42.9]	40.8 [33.5; 46.6]	39.8 [29.8; 48.1]	38.8 [16.2; 45.8]	0.003 ^β
PCR (g/L), (mediana; P (25;75)) ²	13.1 [3.8; 36.4]	5.0 [0.8; 47.3]	7.2 [0.7; 89.7]	32.2 [1.7; 196.5]	<0.001 ^β
mGPS Score ³					0.003°
0	40 (32.8)	25 (64.1)	7 (58.3)	8 (22.2)	
1	37 (30.3)	12 (30.8)	4 (33.3)	21 (58.3)	
2	10 (8.2)	2 (5.1)	1 (8.3)	7 (19.4)	
CEA (ng/mL) (mediana; P (25;75)) ⁴	3.5 [1.8; 15.1]	2.3 [0.7; 9.9]	12.6 [1.3; 181.9]	12.9 [1.1; 40449.9]	<0.001 ^β
CA 19.9 (U/mL) (mediana; P (25;75)) ⁵	7.0 [3.0; 20.5]	6.0 [0.0; 207.0]	11.0 [0.0; 141.0]	14.0 [0.0; 61914.0]	0.003 ^β
Hemoglobina (g/L) (média ± dp) ⁶	12.1 ± 1.8	12.3 ± 1.8	12.5 ± 1.7	11.9 ± 1.9	0.439†
Ratio NL (%) (mediana; P (25;75))	2.5 [0.8; 5.3]	2.1 [0.7; 5.1]	2.9 [0.7; 5.1]	3.2 [0.9; 18.6]	0.007 ^β

VSD – Vivo sem Evidência de Doença; VCD – Vivo com Evidência de Doença; FCD – Falecido por Causas Relacionadas com a Doença; CEA - Antígeno Carcino-Embrionário; CA 19.9 - Antígeno Tumoral 19.9; RNL – Rácio entre os Neutrófilos e os Linfócitos; ¹ - Valores de Referência da Albumina = [38 – 51] g/L (*missing* = 1); ² - Valores de Referência da PCR = < 3 g/L (*missing* = 32); ³ - (*missing* = 35); ⁴ - Valores de Referência do CEA = [0 - 3] ng/mL (*missing* = 5); ⁵ - Valores de Referência do CA 19.9 < 37 U/mL (*missing* = 6); ⁶ - Valores de Referência da Hemoglobina: M [13 – 18] g/L e F [12 - 16] g/L; Percentil 25 e 75 – Intervalo Interquartil (P (25;75)); † - Teste ANOVA; ° - Teste de Fisher; β – Teste de Kruskal-Wallis

Tabela 6 – Estilos de Vida da Amostra em Estudo

	n (%)				Valor de p
	Total	VSD	VCD	FCD	
Estilos de Vida	122	60 (49.2)	15 (12.3)	47 (38.5)	
Atividade Física					0.908†
Não Prática	101 (82.8)	48 (80.0)	14 (93.3)	39 (83.0)	
1-2 vezes/semana	7 (5.7)	5 (8.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	
3-4 vezes/semana	5 (4.1)	2 (3.3)	0 (0.0)	3 (6.4)	
≥ 5 vezes/semana	9 (7.4)	5 (8.3)	1 (6.7)	3 (6.4)	
Hábitos Tabágicos					0.856°
Não Fumador	73 (59.8)	35 (58.3)	9 (60.0)	29 (61.7)	
Fumador	15 (12.3)	7 (11.7)	3 (20.0)	5 (10.6)	
Ex-Fumador	34 (27.9)	18 (30.0)	3 (20.0)	13 (27.7)	
Hábitos Alcoólicos					0.633°
Sem Hábitos Alcoólicos	44 (36.1)	18 (30.0)	6 (40.0)	12 (25.5)	
Hábitos Alcoólicos Leves	36 (29.5)	22 (36.7)	3 (20.0)	19 (40.4)	
Hábitos Alcoólicos Moderados	32 (26.2)	17 (28.3)	5 (33.3)	10 (21.3)	
Hábitos Alcoólicos Pesados	9 (7.4)	3 (5.0)	1 (6.7)	5 (10.6)	
Ex-Alcoólatra	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	
Hábitos Alimentares					
Carnes Vermelhas (g/dia) (média ± dp)	29.2 ± 26.0	28.7 ± 25.3	23.4 ± 19.7	31.6 ± 27.9	0.701†
Carnes Processadas (g/dia) (média ± dp)	5.00 ± 11.0	4.14 ± 6.45	13.2 ± 24.9	3.36 ± 3.77	0.016†
Hortícolas (g/dia) (média ± dp)	227.9 ± 214.9	220.1 ± 205.6	198.6 ± 173.6	248.2 ± 241.6	0.741†
Frutas (g/dia) (média ± dp)	353.1 ± 246.7	350.0 ± 275.6	347.3 ± 213.5	359.5 ± 218.2	0.724†
Etanol (g/dia) (média ± dp)	102.7 ± 143.6	87.6 ± 129.5	123.7 ± 152.8	116.6 ± 159.4	0.507†

VSD – Vivo sem Evidência de Doença; VCD – Vivo com Evidência de Doença; FCD – Falecido por Causas Relacionadas com a Doença; * - Teste do Qui-Quadrado; ° - Teste de Fisher; † - Teste ANOVA; β – Teste de Kruskal-Wallis

Figura 2 – Curva de Sobrevivência entre as Diferentes Classes de IMC.

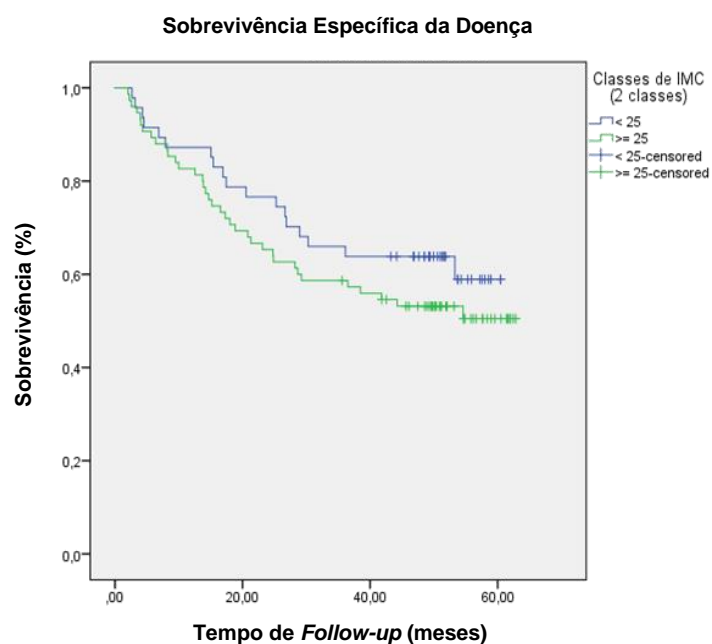


Tabela 7 – Sobrevivência Média (meses) por Classes de IMC

Classes de IMC	Sobrevivência Média (meses)	Significância (p)*
< 25 kg/m ²	44.4	0.288
≥ 25 kg/m ²	41.1	

* - Teste *log-rank* (Mantel Cox)

Figura 3 – Curva de Sobrevivência por mGPS, albumina, PCR, CEA, CA 19.9 e RNL.

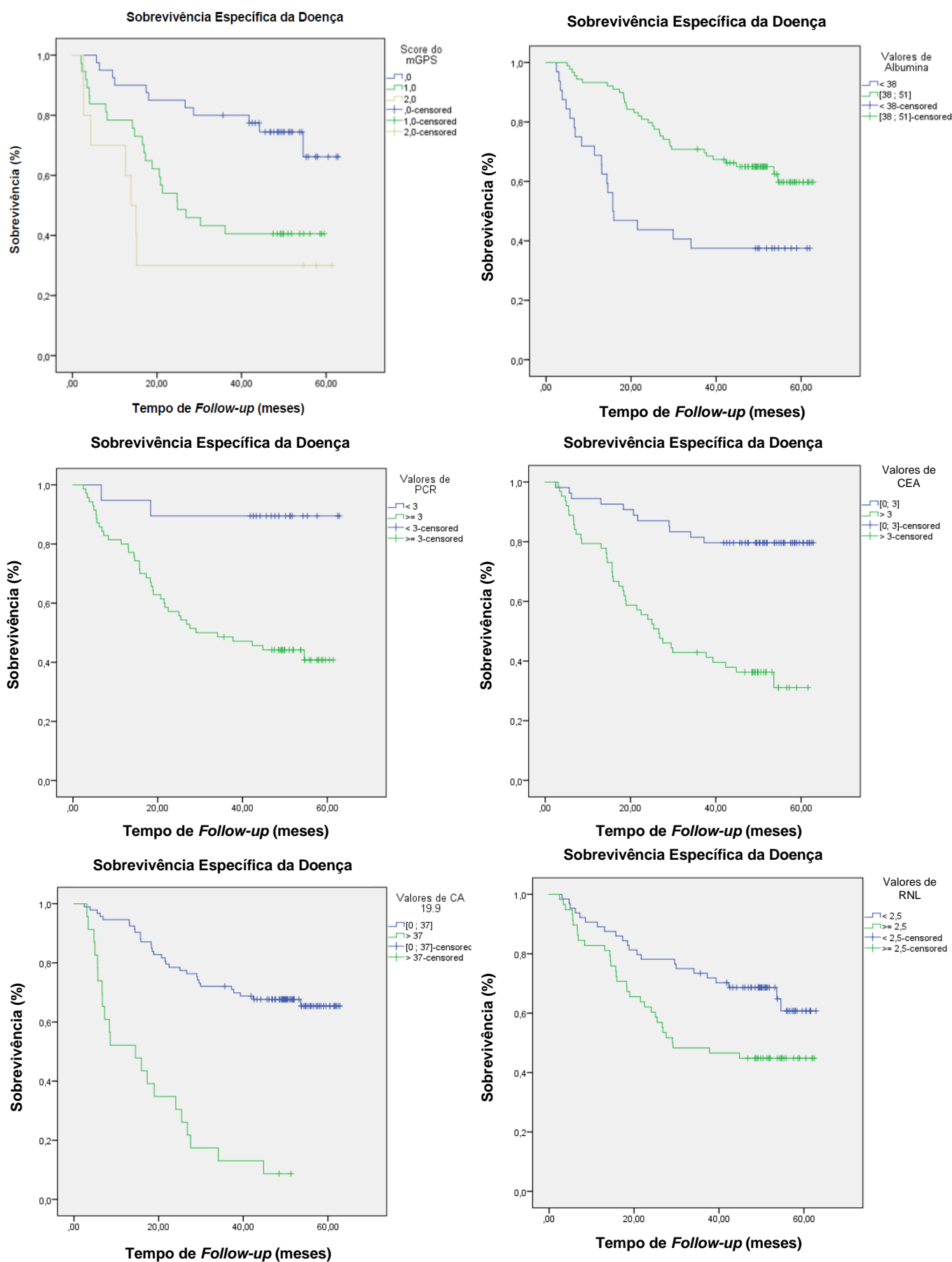


Tabela 8 – Tempo de Sobrevivência Médio (meses) por mGPS, albumina, PCR, CEA, CA 19.9 e RNL.

	Sobrevivência Média (meses)	Significância (p)*
Score de mGPS		
0	51.6	0.001
1	33.3	
2	25.0	
Valores de Albumina		
< 38 g/L	30.9	0.001
≥ 38 g/L	48.2	
Valores de PCR		
< 3 g/L	57.5	0.001
≥ 3 g/L	36.2	
Valores de CEA		
≤ 3 ng/mL	54.1	<0.001
> 3 ng/mL	33.3	
Valores de CA 19.9		
≤ 37 U/mL	48.9	<0.001
> 37 U/mL	18.1	
RNL		
< 2.5 %	48.5	0.016
≥ 2.5 %	37.6	

* - Teste *log-rank* (Mantel Cox)

mGPS – Índice de Prognóstico de Glasgow modificado; PCR – Proteína C Reativa; CEA - Antígeno Carcinoembrionário; CA 19.9 - Antígeno Hidrocarbonado 19.9;

RNL – Rácio entre os Neutrófilos e os Linfócitos

Figura 4 – Curva da Recidiva entre as Diferentes Classes de IMC.

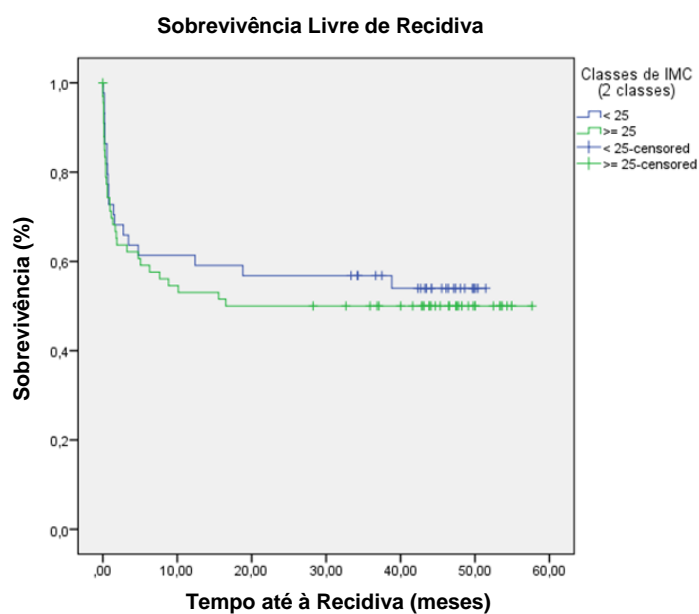


Tabela 9 – Mediana de Tempo de Recidiva (meses) por Classes de IMC

Classes de IMC	Tempo de Recidiva Mediano (meses)	Significância (p)*
< 25 kg/m ²	30.0	0.586
≥ 25 kg/m ²	30.2	

* - Teste *log-rank* (Mantel Cox)

Figura 5 – Curvas da Recidiva por mGPS, albumina, PCR, CEA, CA 19.9 e RNL.

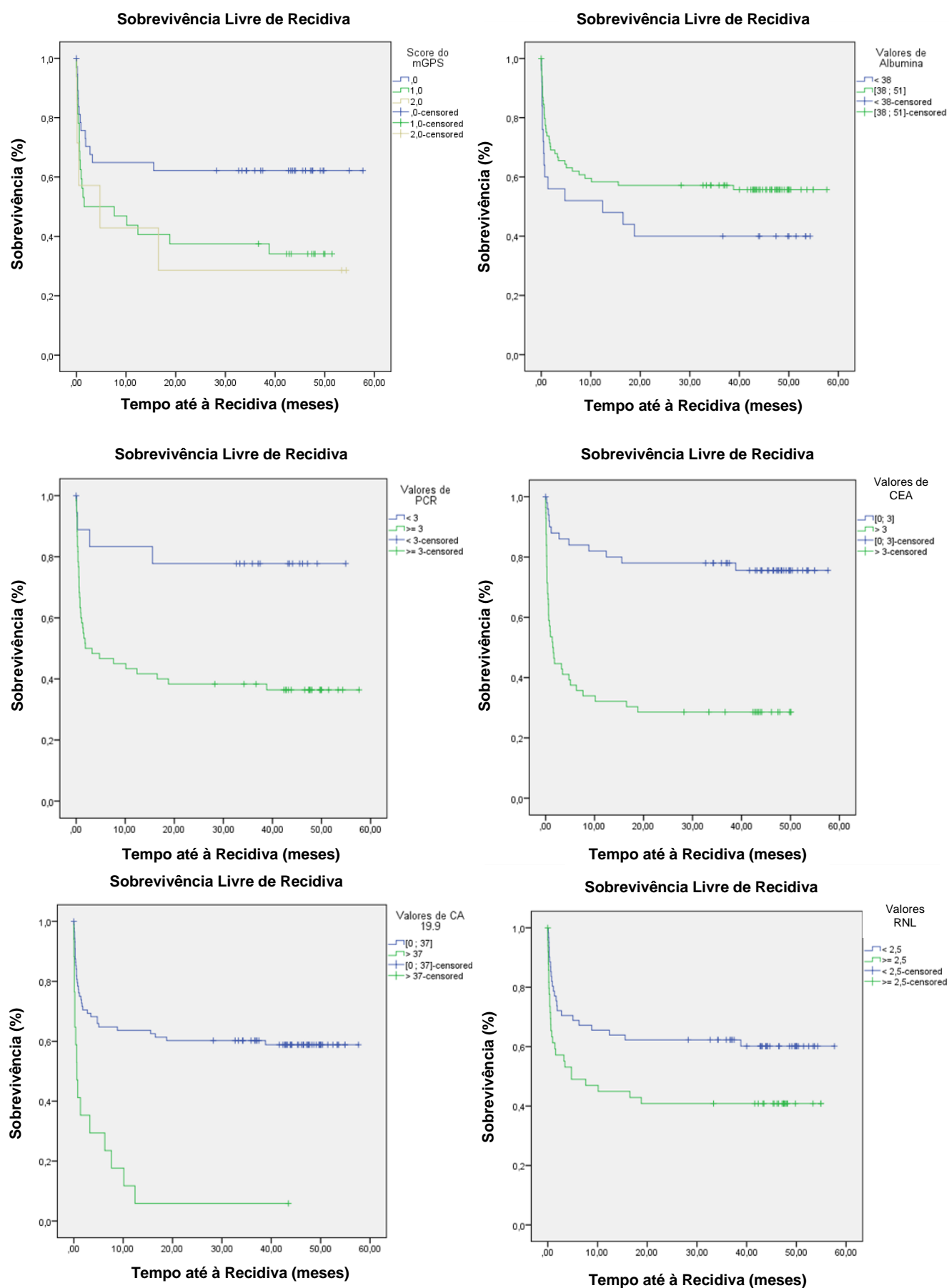


Tabela 10 – Mediana de Tempo de Recidiva (meses) por mGPS, albumina, PCR, CEA, CA 19.9 e RNL

	Tempo de Recidiva Mediano (meses)	Significância (p)*
Score de mGPS		
0	36.6	0.586
1	20.7	
2	18.7	
Valores de Albumina		
< 38 g/L	34.0	0.123
≥ 38 g/L	33.7	
Valores de PCR		
< 3 g/L	43.8	0.006
≥ 3 g/L	23.3	
Valores de CEA		
≤ 3 ng/mL	45.5	<0.001
> 3 ng/mL	16.0	
Valores de CA 19.9		
≤ 37 U/mL	35.6	<0.001
> 37 U/mL	5.2	
RNL		
< 2.5 %	36.6	0.002
≥ 2.5 %	24.1	

* - Teste *log-rank* (Mantel Cox)

mGPS – Índice de Prognóstico de Glasgow modificado; PCR – Proteína C Reativa; CEA - Antígeno Carcinoembrionário; CA 19.9 - Antígeno Hidrocarbonado 19.9;

RNL – Rácio entre os Neutrófilos e os Linfócitos

Tabela 11 - Associação entre Fatores de Prognóstico e a Mortalidade (modelo 1)

Variáveis	Univariada			Multivariada		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
Idade (anos)	1.02	[0.99 – 1.05]	0.260	1.02	[0.95 – 1.10]	0.528
Feminino (vs Masculino)	1.62	[0.77 – 3.42]	0.208	1.66	[0.24 – 10.5]	0.592
Grupo de Prognóstico III e IV (vs I e II)	4.38	[1.53 – 12.5]	0.006	1.59	[0.20 – 12.8]	0.665
Cirurgia (vs Não Cirurgia)	0.21	[0.66 – 0.72]	0.013	0.07	[0.00 – 2.09]	0.123
Tratamento neoadjuvante (vs adjuvante e paliativo)						
Adjuvante	0.34	[0.12 – 0.99]	0.048	0.94	[0.07 – 11.8]	0.959
Paliativo	14.6	[3.88 – 54.8]	<0.001	28.7	[1.66 – 440.0]	0.021
IMC \geq 25 kg/m ² (vs < 25 kg/m ²)	1.49	[0.71 – 3.12]	0.295	3.26	[0.60 – 17.8]	0.171
Albumina \leq 38 g/L (vs [38 ; 51] g/L)	0.35	[0.15 – 0.81]	0.015	1.04	[0.16 – 6.69]	0.966
PCR \geq 3 g/L (vs < 3 g/L)	11.3	[2.43 – 52.8]	0.002	9.28	[0.66 – 134.9]	0.099
CEA $>$ 3 ng/mL (vs \leq 3 ng/mL)	7.29	[3.14 – 16.9]	<0.001	1.25	[0.21 – 7.33]	0.809
CA 19.9 \geq 37 U/mL (vs < 37 U/mL)	21.0	[4.62 – 95.4]	<0.001	22.1	[1.71 – 285.8]	0.018
RNL \geq 2,5 % (vs < 2.5%)	2.35	[1.13 – 4.88]	0.022	1.05	[0.19 – 5.78]	0.957

IMC – Índice de Massa Corporal; PCR – Proteína C Reativa; CEA - Antígeno Carcinoembrionário; CA 19.9 - Antígeno Tumoral 19.9; RNL – Rácio entre os Neutrófilos e os Linfócitos

Tabela 12 - Associação entre Fatores de Prognóstico e a Mortalidade (modelo 2)

Variáveis	Univariada			Multivariada		
	OR	IC 95%	Valor de p	OR	IC 95%	Valor de p
Idade (anos)	1.02	[0.99 – 1.05]	0.260	1.05	[0.99 – 1.13]	0.102
Feminino (vs Masculino)	1.62	[0.77 – 3.42]	0.208	0.96	[0.18 – 5.02]	0.961
Grupo de Prognóstico III e IV (vs I e II)	4.38	[1.53 – 12.5]	0.006	4.85	[0.86 – 26.9]	0.071
Cirurgia (vs Não Cirurgia)	0.21	[0.66 – 0.72]	0.013	0.57	[0.05 – 5.90]	0.636
Tratamento neoadjuvante (vs adjuvante e paliativo)						
Adjuvante	0.34	[0.12 – 0.99]	0.048	0.28	[0.06 – 1.37]	0.117
Paliativo	14.6	[3.88 – 54.8]	<0.001	111.1	[12.2 – 1013.0]	<0.001
Carnes Vermelhas (g/dia)	1.01	[0.99 – 1.02]	0.440	1.03	[1.00 – 1.06]	0.025
Carnes Processadas (g/dia)	0.97	[0.91 – 1.03]	0.296	0.90	[0.80 – 1.02]	0.104
Hortícolas (g/dia)	1.00	[0.99 – 1.00]	0.553	1.00	[0.99 – 1.00]	0.748
Fruta (g/dia)	1.00	[0.99 – 1.00]	0.968	1.00	[0.99 – 1.00]	0.774
Etanol (g/dia)	1.00	[1.00 – 1.01]	0.064	1.00	[1.00 – 1.01]	0.013
Atividade Física (vs Sem Atividade Física)	0.74	[0.28 – 1.93]	0.553	5.40	[0.83 – 35.1]	0.077
Sem Hábitos Tabágicos (vs HT e Ex-fumador)						
Hábitos Tabágicos	1.52	[0.67 – 3.45]	0.312	7.75	[1.22 – 49.4]	0.030
Ex-fumador	0.68	[0.21 – 2.18]	0.514	0.17	[0.01 – 2.30]	0.182

Tabela 13 - Associação entre Fatores de Prognóstico e a Recidiva (modelo 1)

Variáveis	Univariada			Multivariada		
	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	1.00	[0.97 – 1.02]	0.843	0.99	[0.93 – 1.04]	0.695
Feminino (vs Masculino)	1.47	[0.68 – 3.18]	0.324	1.90	[0.40 – 9.05]	0.422
Grupo de Prognóstico III e IV (vs I e II)	2.53	[0.99 – 6.45]	0.052	0.85	[0.17 – 4.33]	0.846
Cirurgia (vs Não Cirurgia)	0.42	[0.12 – 1.47]	0.175	0.61	[0.03 – 11.0]	0.734
Tratamento neoadjuvante (vs adjuvante e paliativo)						
Adjuvante	0.54	[0.19 – 1.50]	0.235	0.35	[0.05 – 2.52]	0.298
Paliativo	20.2	[3.82 – 107.2]	<0.001	6.41	[0.61 – 67.5]	0.122
IMC ≥ 25 kg/m² (vs < 25 kg/m²)	1.16	[0.54 – 2.50]	0.695	1.40	[0.34 – 5.86]	0.643
Albumina ≤ 38 g/L (vs [38 ; 51] g/L)	0.51	[0.21 – 1.27]	0.151	1.69	[0.29 – 9.86]	0.563
PCR ≥ 3 g/L (vs < 3 g/L)	6.48	[1.91 – 22.0]	0.003	4.66	[0.85 – 25.5]	0.076
CEA > 3 ng/mL (vs ≤ 3 ng/mL)	8.12	[3.41 – 19.4]	<0.001	2.12	[0.49 – 9.18]	0.317
CA 19.9 ≥ 37 U/mL (vs < 37 U/mL)	23.6	[2.99 – 185.6]	0.003	9.90	[0.67 – 145.6]	0.095
RNL ≥ 2,5 % (vs < 2.5%)	2.13	[0.99 – 4.56]	0.052	1.20	[0.29 – 5.02]	0.807

IMC – Índice de Massa Corporal; PCR – Proteína C Reativa; CEA - Antígeno Carcinoembrionário; CA 19.9 - Antígeno Tumoral 19.9; RNL – Rácio entre os Neutrófilos e os Linfócitos

Tabela 14 - Associação entre Fatores de Prognóstico e a Recidiva (modelo 2)

Variáveis	Univariada			Multivariada		
	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>	OR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	1.00	[0.97 – 1.02]	0.843	1.01	[0.97 – 1.06]	0.578
Feminino (vs Masculino)	1.47	[0.68 – 3.18]	0.324	1.09	[0.30 – 3.99]	0.898
Grupo de Prognóstico III e IV (vs I e II)	2.53	[0.99 – 6.45]	0.052	1.12	[0.34 – 3.71]	0.855
Cirurgia (vs Não Cirurgia)	0.42	[0.12 – 1.47]	0.175	1.80	[0.28 – 11.5]	0.532
Tratamento neoadjuvante (vs adjuvante e paliativo)						
Adjuvante	0.54	[0.19 – 1.50]	0.235	0.55	[0.16 – 1.82]	0.324
Paliativo	20.2	[3.82 – 107.2]	<0.001	30.3	[4.93 – 186.6]	<0.001
Carnes Vermelhas (g/dia)	0.99	[0.98 – 1.01]	0.481	0.99	[0.96 – 1.01]	0.330
Carnes Processadas (g/dia)	1.03	[0.98 – 1.08]	0.291	1.03	[0.95 – 1.12]	0.454
Hortícolas (g/dia)	1.00	[0.99 – 1.00]	0.936	1.00	[0.99 – 1.00]	0.798
Fruta (g/dia)	1.00	[0.99 – 1.00]	0.945	1.00	[0.99 – 1.00]	0.920
Etanol (g/dia)	1.00	[1.00 – 1.00]	0.206	1.00	[1.00 – 1.01]	0.171
Atividade Física (vs Sem Atividade Física)	0.75	[0.28 – 2.06]	0.589	1.61	[0.44 – 5.95]	0.475
Sem Hábitos Tabágicos (vs HT e Ex-fumador)						
Hábitos Tabágicos	1.09	[0.46 – 2.55]	0.845	2.19	[0.59 – 8.16]	0.242
Ex-fumador	1.36	[0.41 – 4.46]	0.617	1.83	[0.29 – 11.5]	0.518

Tabela 15 – Estudos que avaliaram o IMC e o seu impacto na recorrência da doença e na sobrevivência dos doentes com CCR

Estudos	Tipo de Estudo	Período de Estudo	Resultados
Meyerhardt <i>et al</i>	Estudo Coorte	1988 - 1992	Mulheres (estadio II e III - CC) Obesas ↑ Risco de Mortalidade ↑ Risco de Recidiva + Homens (estadio II e III - CR) ↑ IMC ↑ Risco de Recidiva Local
Boyle <i>et al</i>	Estudo Coorte	2005 - 2012	Mulheres Com excesso de peso / Obesas ↑↑ Risco de Mortalidade
Dignam <i>et al</i>	Estudo Coorte	1989 - 1994	Obesidade Severa IMC ≥ 35 kg/m ² ↑ Risco de Mortalidade ↑ Risco de Recidiva
Moon <i>et al</i>	Estudo Retrospectivo	1998 - 2001	Obesos vs Normoponderais Não se encontrou diferenças significativas para sobrevivência e para a recidiva
Ballian <i>et al</i>	-	1997 - 2009	Obesos vs Normoponderais Não se encontrou diferenças significativas para a recidiva + Obesos vs Normoponderais ↓ Risco de Mortalidade
Wu <i>et al</i>	Meta-análise	2013	Excesso de peso Após tratamento (<i>follow-up</i>) ↓ Risco de Mortalidade
Schlesinger <i>et al</i>	Estudo Coorte Meta-análise	2014	Excesso de peso Após tratamento (<i>follow-up</i>) ↓ Risco de Mortalidade
Lodewick <i>et al</i>	Estudo Prospetivo	2005 - 2012	Obesidade ↓ Risco de Mortalidade Preditor independente da Mortalidade
Walter <i>et al</i>	Estudo Caso-Controllo	2003 - 2010	Excesso de peso Obesidade ↓ Risco de Mortalidade + ↓ IMC Antes diagnóstico Preditor independente ↓ da Mortalidade
Presente Estudo	Estudo Coorte	2012 - 2017	↑ IMC vs IMC normais Não se encontrou diferenças significativas para sobrevivência e para a recidiva

